

ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ α_2 - И α_3 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ В КОРОНАРНОМ РУСЛЕ ИЗОЛИРОВАННОГО СЕРДЦА МОРСКОЙ СВИНКИ И МЫШИ

Козловский В.И.¹, Хлопицкий С.²

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»¹,
Ягеллонский университет г. Кракова², Польша*

Известно, что регуляторная роль эндотелиального оксида азота (NO) реализуется через ряд рецепторов, в частности, холинорецепторы, кининовые, пуриновые и ряд других рецепторов. Особую роль в активации эндотелиальной системы L-аргинин – NO играют некоторые подтипы адренергических рецепторов, в частности, α_2 - и β_3 -адренорецепторы.

Существование эндотелиальных α_2 -адренорецепторов было предположено Cocks et Angus, которые показали, что сосудорасширяющий эффект норэпинефрина усиливается после удаления эндотелия [2]. В последующем было обнаружено, что агонисты α_2 -адренорецепторов, в частности, клонидин, могут оказывать прямое сосудорасширяющее действие, опосредованное эндотелиальным NO [4]. В последние годы получены данные, что в эндотелии ряда сосудистых русел находятся также β_3 -адренорецепторы, причём активация их также ведёт к NO-зависимому сосудорасширяющему эффекту [5].

Целью настоящего исследования явилось изучить эффекты агониста α_2 -адренорецепторов клонидина и агониста β_3 -адренорецепторов BRL37344 в коронарном русле изолированного сердца морской свинки и изолированного сердца мыши.

Материал и методы исследования. Эксперименты проводились на изолированных сердцах морских свинок и мышей, которые перфузировались под постоянным давлением по методу Лангендорфа [1]. Морские свинки наркотизировались пентобарбиталом (30 – 40 мг/кг массы тела), мыши наркотизировались тиопенталом (100 – 120 мг/кг массы тела). После вскрытия грудной клетки сердца изолировались, промывались в холодном физиологическом растворе, затем коронарное русло изолированного сердца перфузировалось ретроградно через аорту под постоянным перфузионным давлением (60 мм. рт. ст. для морских свинок, 100 мм. рт. ст. для мышей) с использованием аппарата Лангендорфа (Hugo Sachs Electronics) раствором Кребса – Ханзеляйта следующего состава (mM): NaCl 118, CaCl₂ 2,52, MgSO₄ 1,64, NaHCO₃ 24,88, K₂HPO₄ 1,18, глюкоза 5,55, натрия пируват 2,0. Перфузионный раствор оксигенировался смесью 95 % O₂ + 5 % CO₂ при 37°C. Сердца стимулировались двумя платиновыми электродами, введёнными в правое предсердие (частота

составляла 273 импульса в минуту для морских свинок и 400 импульсов в минуту для мышей). Объём жидкости, протекавший в единицу времени, соответствовал величине коронарного потока. Коронарный поток измерялся с помощью ультразвукового датчика (Hugo Sachs Electronics). Величина коронарного потока записывалась в течение всего эксперимента, а затем анализировалась с помощью специальной программы (PSCF – IGEL, Польша).

Для оценки влияния клонидина и BRL37344 на величину коронарного потока изолированного сердца указанные соединения вводились путём инфузии с постоянной скоростью либо добавлялись в перфузионный раствор (в экспериментах на изолированном сердце мыши). Для оценки механизмов развивающихся эффектов использовали соответствующие фармакологические антагонисты: антагонист α_2 -адренорецепторов йохимбин (10^{-6} М), антагонист β_1/β_2 -адренорецепторов надолол (10^{-5} М), ингибитора NO-синтазы метилового эфира L-N^G-нитроаргинина (L-NAME, 10^{-4} М).

Результаты и их обсуждение. Было обнаружено, что клонидин в концентрациях 10^{-9} М – 10^{-6} М вызывал дозозависимое уменьшение коронарного потока в изолированном сердце морской свинки, т. е. вызывал сосудосуживающий эффект. Данный эффект клонидина значительно уменьшался в присутствии селективного антагониста α_2 -адренорецепторов йохимбина. В то же время ингибитор NO-синтазы L-NAME вызывал некоторое усиление сосудосуживающего эффекта клонидина. В изолированном сердце мыши клонидин также уменьшал величину коронарного потока, начиная с концентрации 10^{-8} М, причём L-NAME в данной модели не изменял эффект клонидина.

Агонист β_3 -адренорецепторов BRL37344 вызывал увеличение коронарного потока в изолированных сердцах обоих видов животных в концентрациях 10^{-6} – 10^{-5} М, причём данный эффект полностью блокировался антагонистом β_1/β_2 -адренорецепторов надололом.

Итак, результаты проведённых экспериментов свидетельствуют о том, что клонидин оказывает сосудосуживающий эффект в коронарном русле как изолированного сердца морской свинки, так и изолированного сердца мыши, причём данный эффект опосредован α_2 -адренорецепторами. Известно, что α_2 -адренорецепторы имеются не только в сосудистой эндотелии, но и в гладких мышцах сосудистой стенки. Активация гладкомышечных α_2 -адренорецепторов вызывает сужение сосудов [3]. Полученные нами данные показывают, что в коронарном кровообращении обоих видов животных гладкомышечные α_2 -адренорецепторы преобладают над эндотелиальными. Некоторое потенцирование сосудосуживающего эффекта клонидина в присутствии ингибитора NO-синтазы L-NAME в изолированном сердце морской свинки позволяет предполагать наличие определённого количества эндотелиальных α_2 -адренорецепторов в

коронарных сосудах, однако эффект активации данных рецепторов маскируется сужением сосудов, вызванным активацией гладкомышечных α_2 -адренорецепторов.

Было также показано, что коронарорасширяющий эффект BRL37344 в сердцах обоих видов животных опосредован исключительно β_1/β_2 -адренорецепторами и не зависит от β_3 -адренорецепторов. Проявляется он в относительно высоких концентрациях, при которых, очевидно, теряется селективность по отношению к β_3 -адренорецепторам.

Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод об отсутствии существенной роли эндотелиальных α_2 - и β_3 -адренорецепторов в механизмах NO-зависимой регуляции сосудистого гомеостаза в коронарном русле морской свинки и мыши.

Литература:

1. Chlopicki S., Kozlovski V.I., Gryglewski R.J. NO-dependent vasodilation induced by nebigolol in coronary circulation is not mediated by α -adrenoceptors or by 5 HT_{1A}-receptors // J Physiol Pharmacol. – 2002. – Vol. 53(4). – P. 615 – 624.
2. Cocks T.M., Angus J.A. Endothelium-dependent relaxation of coronary arteries by noradrenaline and serotonin // Nature. – 1983. – Vol. 305 (5935). – P. 627 – 630.
3. Gimaraes S., Moura D. Vascular adrenoceptors: an update // Pharmacol Rev. – 2001. – Vol. 53. – P. 319 – 356.
4. Hermann D., Schlereth T., Vogt T., Birklein F. Clonidine induces nitric oxide- and prostaglandin-mediated vasodilation in healthy human skin // J Appl Physiol. – 2005. – Vol. 99 (6). – P. 2266 – 2270.
5. Trochu J.N., Leblais V., Rautureau Y. et al. Beta3-adrenoceptor stimulation induces vasorelaxation mediated essentially by endothelium-derived nitric oxide in rat thoracic aorta // Br J Pharmacol. – 1999. – Vol. 128. – P. 69–76.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГИСТОГЕМАТИЧЕСКОГО БАРЬЕРА В МИОКАРДЕ ПРИ КРАТКОВРЕМЕННОМ ТЕПЛОВОМ СТРЕССЕ

Лапша В.И., Гурин В.Н.

ГУ «Институт физиологии НАН Беларуси»

Известно, что патологические изменения в миокарде во многом определяются состоянием его гистогематических барьеров [2, 6]. Однако состояние этих барьеров, объединяющих микроциркуляторное русло, периваскулярное пространство и внешние клеточные мембраны прилежащих кардиомиоцитов, в условиях теплового стресса не изучено.

Задачей настоящего исследования было изучение изменений ультраструктуры гистогематических барьеров в миокарде правого